



NIVELUL CRESCUT AL HEMOGLOBINEI CA FACTOR DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA STEATOZEI HEPATICE NONALCOHOLICE

HIGH LEVEL OF HEMOGLOBIN AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Peltec Angela

Disciplina Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become increasingly recognized as a public health problem around the world, which has become endemic in the industrialized countries. The etiology of NAFLD remains unknown, but a strong association has been established with age, gender, body mass index (BMI), body iron status and individual components of the metabolic syndrome (MS) such as type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia. There is evidence supporting the view that hemoglobin may serve as a marker for injuries and diseases associated with glycemia, oxidative stress, hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes. Body iron levels play a critical role in NAFLD and MS. Elevated hemoglobin levels may cause increased blood viscosity and decreased blood flow to the liver leading to hypoxia-related liver damages. Multivariate analysis showed that hemoglobin level is a good predictor for individuals with suspected NAFLD with or without the MS. Thus, inflammation could lead to anisocytosis via release of immature red blood cells into the peripheral circulation. Increased RDW in patients with hepatosteatosis compared to healthy controls is not surprising, because hepatosteatosis is associated with a subclinical inflammation. Body iron levels are an important risk factor for NAFLD. The dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is detected in about one third of patients with NAFLD and the MS. All of these settings suggest that hemoglobin test should be considered as a part of clinical evaluation for patients with NAFLD and raised hemoglobin has been associated with an increased risk of development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, iron overload, hemoglobin level, dysmetabolic iron overload syndrome.

Резюме

Безалкогольная жировая болезнь печени (БЖБП) становится все более признанной проблемой здравоохранения во всем мире, являясь эндемичной для промышленно развитых стран. Этиология БЖБП остается неизвестной, но была выявлена ассоциация с возрастом, полом, индексом массы тела, состоянием депо железа в организме и отдельными компонентами метаболического синдрома (МС), таких как сахарный диабет 2 типа, гипертония и гиперлипидемия. Существуют доказательства, что гемоглобин может служить маркером повреждений, связанных с гипергликемией, окислительным стрессом, гипертонией, резистентностью к инсулину, ожирением и сахарным диабетом. Уровень железа в организме играет критическую роль для развития в БЖБП и МС. Повышенный уровень гемоглобина может привести к повышенной вязкости крови и уменьшению притока крови к печени, приводящей к повреждениям печени связанных с гипоксией. Многофакторный анализ показал, что уровень гемоглобина является хорошим показателем для лиц с подозрением на БЖБП с или без МС. Таким образом, воспаление может привести к анизоцитозу через высвобождение незрелых красных кровяных клеток в периферическую кровь. Увеличение ширины распределения эритроцитов по объему у пациентов с печеночным стеатозом по сравнению со здоровыми лицами не удивительно, так как стеатоз ассоциируется с субклиническим воспалением. Уровень железа в организме является важным фактором риска развития БЖБП. Синдром дисметаболического избытка железа обнаруживается примерно у одной трети пациентов с БЖБП и МС. Все эти параметры позволяют предположить, что исследование гемоглобина следует рассматривать как часть клинических исследований необходимых для оценки пациентов с БЖБП и увеличение уровня гемоглобина является фактором риска для развития неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: безалкогольная жировая болезнь печени, избыток железа, уровень гемоглобина, синдром дисметаболического избытка железа.

Introducere

Boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) este o problemă de sănătate publică tot mai recunoscută în întreaga lume, devenind endemică în țările industrializate. Mai mulți factori comuni al stilului de viață occidental (comportamentul sedentar, dietele bogate în grăsimi saturate și obezitate centrală) sunt factori de risc comuni pentru NAFLD.

NAFLD este definit ca acumulare de grăsime în ficat care depășește 5%, până la 10% din greutate, care apare în absența abuzului de alcool (mai puțin de 140 ml de alcool pe

săptămână). Simptomatologia variază de la steatoza simplă la steatohepatita nonalcoolică (NASH), fibroză avansată și ciroză. Etiologia NAFLD rămâne necunoscută, dar a fost stabilită o asociere puternică cu vârsta, sexul, indicele de masă corporală, starea metabolismului fierului în organism și a componentelor sindromului metabolic (SM), cum ar fi: diabetul zaharat tip 2, hipertensiune arterială și hiperlipidemie.

Fierul este un element esențial pentru creșterea și bunăstarea aproape a tuturor organismelor vii. Acest element are acces la o gamă largă de potențiale redox și poate participa

la multe reacții de transfer de electroni, acoperind intervalul standard al potențialelor redox. De asemenea, este implicată în transportul de oxigen și detoxifiere. Microelemente împreună cu lipide joacă un rol catalizator important în formarea speciilor reactive de oxigen și în stresul oxidativ. Fierul, în special, este o componentă cheie în aceste procese, catalizând: 1) producerea radicalilor reactivi; 2) crearea peroxidării lipidelor și stresului oxidativ.

Există dovezi în sprijinul opiniei că hemoglobina poate servi ca un marker pentru leziunile și stări patologice asociate cu hiperglicemie, stresul oxidativ, hipertensiunea arterială, rezistența la insulină, obezitate și diabet. Ficatul reprezintă cel mai important loc în organism pentru depozitarea fierului și metabolismul lipidelor și este, prin urmare, un important teren de interacțiune între aceste două căi metabolice.

Prezentul studiu a explorat și a rezumat dovezile și relațiile dintre nivelul hemoglobinei și riscul de NAFLD.

1. EFECTUL FIERULUI ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDELOR: SUPRAÎNCĂRCAREA CU FIER ȘI PEROXIDAREA LIPIDICĂ

Fier (Fe) este un element esențial pentru toate celulele vii. Cea mai mare parte de fier în interiorul corpului se găsește în hemoglobina din eritrocite, conținând aproximativ 50% de fier din corpul uman. Fierul din hem este reciclat de către macrofagi după degradarea eritrocitelor senescente.

Cu toate acestea, fierul liber are potențial citotoxic prin tendința sa de a cataliza formarea de radicali liberi. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca în mod direct peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH), un actor major al fibrogenezei în NAFLD. În același timp, fierul poate induce în mod direct fibrogeneza, activând CSH, prin generarea de specii reactive de oxigen (ROS) cu ascorbat/FeSO₄. Specii reactive de oxigen (ROS) cauzează peroxidarea acizilor grași polinesaturați și acizilor nucleici.

Mai mult de cât atât, cantitatea de fier din celule este mult peste solubilitatea lui și este necesar de a concentra fierul excesiv și de al păstra în stare solubilă. Depozitarea de fier citoplasmatic excesiv în formă solubilă și non-toxică se realizează în mai multe tipuri de celule de către feritina. O altă sursă potențială de fier celular este feritina extracelulară, a cărei absorbție de către celulele eritroide tinere este reglementată și a cărei fier poate fi utilizat pentru sinteza hemului.

Cantitatea feritinei serice reflectă în mod normal, cantitatea de fier stocat în organism la persoanele sănătoase, care constituie de aproximativ 20-30% din fier a corpului. Cu toate acestea, feritina este, de asemenea, un reactant de fază acută și valori crescute ale feritinei serice au fost asociate cu severitatea afectării hepatice la subiecții cu NAFLD. Prin urmare, în condiții de boli cronice, nivelul feritinei nu reflectă cantitatea de fier stocată în organism. Spre deosebire de feritina serică, nivelul hemoglobinei este mai puțin afectat de prezența inflamației acute.

Radicalii liberi și oxidanții sunt generați în mod continuu în interiorul celulelor mamifere, dar în mod normal sunt neutralizați de către metabolismul antioxidant al organismului. Stresul oxidativ poate deteriora lipide, proteine și ADN. Peroxidarea lipidică este un produs comun al oxidării induse de fier și în cazul când ambii cofactori sunt ușor disponibili (fierul și lipidele) este de așteptat că acest proces să se întâmple cu cea mai mare viteză. *Mainous A și al.* susțin ipoteza că oxidarea mediata de fier a colesterolului crește stresul oxidativ [1].

Choi J.W. și colab. au sugerat că fierul este direct implicat în metabolismul lipidic și procesul de oxidare a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) poate necesita fier [2]. Fetele cu anemie fierodeficientă severă au avut concentrații mai mici a colesterolului seric total și a trigliceridelor (TG), și că acest nivel redus a lipidelor serice a revenit la normal în urma suplimentării cu fier. Recent, s-a demonstrat că LDL este oxidat de fier în lizozomii macrofagelor. (Figura 1)

Supraîncărcarea cu fier la mamifere a fost adesea asociată cu leziuni hepatice, fibroza și ciroza hepatică, care sunt urmate de boli cardiace, patologii endocrine, artropatii, osteoporoză și pigmentare a tegumentelor. *Wu Y. și colab.* în studiul său evaluează modelul bolii ficatului gras nonalcoolic indus de acizi grași liberi (FFA) și fier, explorând mecanismele efectului sinergic al FFA și Fe (2+) în patogeneza NAFLD [3]. În celulele de carcinom hepatic uman HepG2 acid oleic și Fe (2+) poate institui modelul celulei hepatice din NAFLD. Acizii grași liberi și fierul ar putea fi implicați în patogeneza NAFLD, intervenind în β -oxidarea acizilor grași.

Astfel, alterarea metabolismului fierului trebuie analizate cu atenție deoarece Fe este un element cu două fețe, care poate avea efecte pozitive sau negative asupra celulei, în funcție dacă acesta servește ca un micronutrient sau ca un catalizator al reacțiilor cu radicalii liberi.

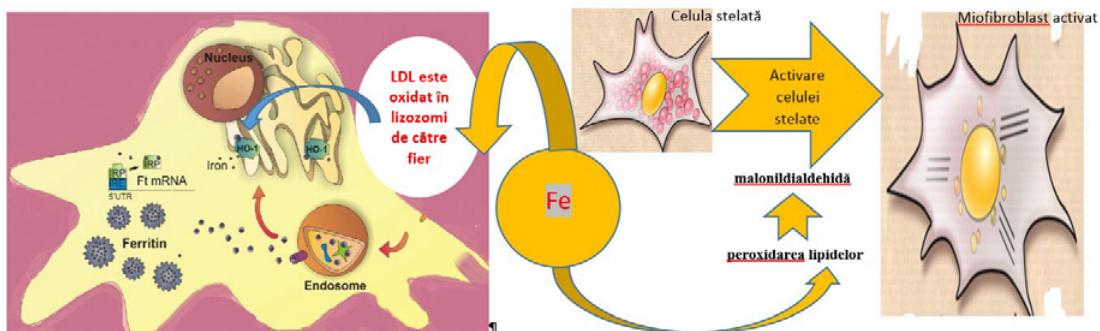


Figura 1. Metabolismul fierului, lipidelor și fibrogeneza

Procesul de oxidare a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) necesită fier și LDL sunt oxidate de fier în lizozomii macrofagelor. Supraîncărcarea cu fier la mamifere a fost adesea asociată cu leziuni hepatice, fibroză și ciroză hepatică. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca în mod direct peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH), un factor major al fibrogenezei în NAFLD.

2. EFECTELE LIPIDELOR ASUPRA SINTEZEI HEMULUI ȘI METABOLISMULUI FIERULUI

Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și a lipidelor. Dereglarea metabolismului grăsimilor în cazul steatozei hepatice este asociat cu supraproducția de lipoproteine cu densitate joasă, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și trigliceride. Oxidarea LDL joacă un rol esențial în dezvoltarea aterosclerozei.

În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe. Prima grupă de fosfolipide

sunt cele care conțin colină, lecitină și sfingomielină, are efecte inhibitorii asupra sintezei hemului sau ușor accelerează sinteza acestuia. Al doilea grup sunt fosfolipidele acide și anume fosfatidiletanolamina, cardiolipina, acidul fosfatidic și fosfatidilinozitol, sunt activatori puternici ai sintezei și intensitatea de activare a fost dependentă de aciditatea fosfolipidelor. Al treilea grup conține lizofosfolipide, și anume lizolecitină, lizofosfatidiletanolamină și sfingosilfosforilcolină activează cel mai eficient sinteza hemului. (Figura 2)

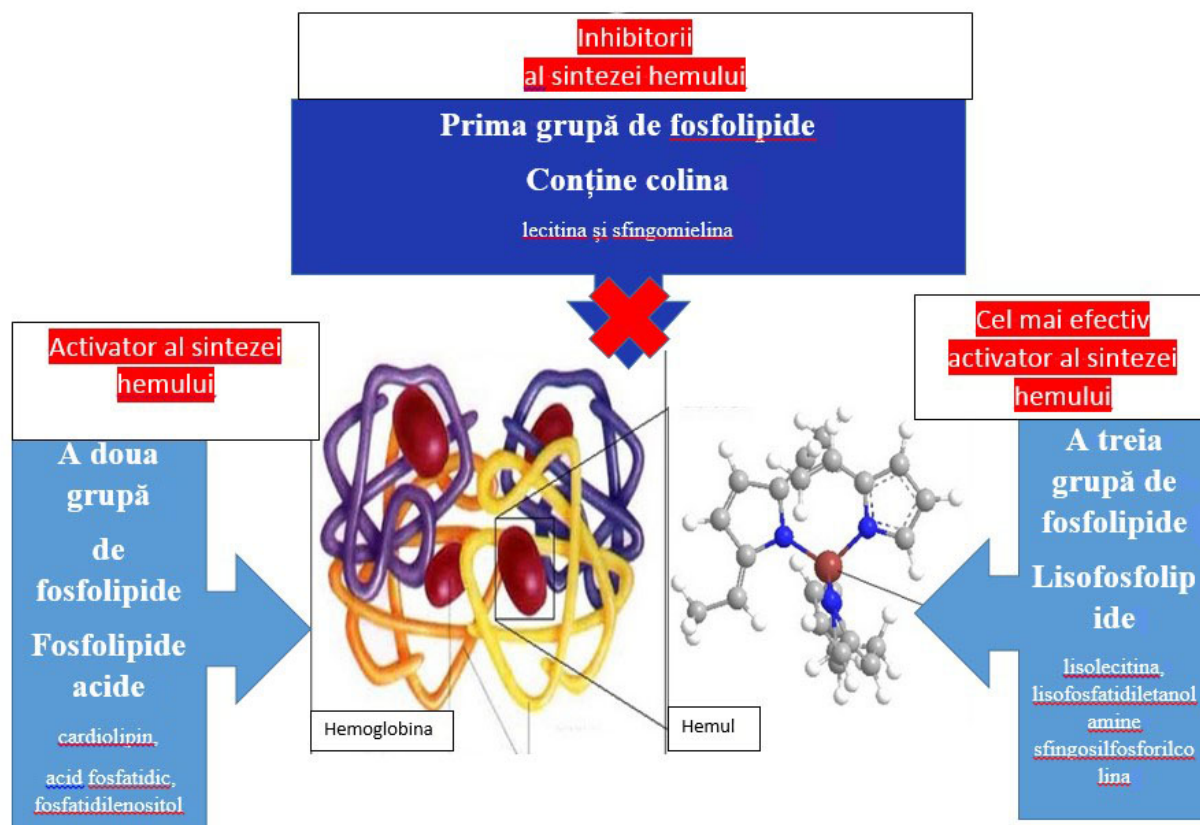


Figura 2. Influența lipidelor asupra sintezei hemului

În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe: 1) fosfolipide ce conțin colina; 2) fosfolipide acide; 3) lizofosfolipide.

A fost propus un mecanism de activare a fosfolipidelor, în care partea anionică hidrofilă a lipidelor din molecula enzimei a lipoproteinei atrage fier bivalent. După ce a fost depozitat de apă solvatară, fierul bivalent este transferat în partea hidrofobă a moleculei de enzimă și este inserat în porfirină. Yoneyama și colab. [4] au raportat că fosfolipide mai acide, inclusiv fosfatidiletanoamină, sunt activatori puternici ai protohemeferolyasei - enzimei mitocondriale care transferă fier bivalent în protoporfirină formând hem.

În plus, sinteza hemului poate fi augmentată prin prezența fosfoetanolaminei acide. Rezistența acestui compus la un anumit tip de hidroliză fosfolipazică, prezența unui acid gras și proprietățile fizice generale ale fosfoetanolaminei influențează calitățile membranelor celulare și subcelulare. Alterarea permeabilității membranei poate contribui la activitatea gliconeogenică a celulelor. Shug și colab. [5] a sugerat că sinteza crescută a hemului ar putea fi legată de creșterea gliconeogenezei.

Green and Fleischer [6] arată că fosfolipidele joacă un rol important în transportul de electroni, fosforilare oxidativă și

transportul activ a ionilor prin membranele mitocondriale, participând în lanțul respirator al mitocondriilor. Berteli și colab. [7] au raportat că există o corelație între activitatea respiratorie și conținutul de fosfolipide în celulă. Această corelare se poate datora rolului fosfolipidelor în sinteza hemului. În 1971, Peng YM și Elson E. observă că sinteza de fosfolipide la *Tetrahymena pyriformis* crește în mediul suplimentat cu fier [8].

3. IMPORTANȚA FIERULUI ÎN STEATOZA HEPATICĂ ȘI SINDROMUL METABOLIC

Nivelul fierului în organism joacă un rol critic în dezvoltarea NAFLD și SM. Subunitățile α și β ale hemoglobinei serice au fost identificate ca biomarkeri pentru NAFLD la adulți diagnosticați prin biopsie. Studiul proteomic a arătat că nivelul subunităților alfa și beta libere a hemoglobinei semnificativ a crescut de la pacienți din grupul de control, la cei cu steatoză hepatică și cei cu steatohepatită, sugerând că subunitățile alfa și beta libere ale Hb ar putea fi un biomarker pentru leziunile hepatice.

3.1 Nivelul hemoglobinei ca un predictor, strâns asociat cu NAFLD

Yilmaz și colab. au arătat că hemoglobina este un predictor al NASH și a fibrozei la pacienții cu NAFLD fără SM. Nivelul ridicat al hemoglobinei poate determina creșterea vâscozității sângelui și scăderea fluxului sanguin la nivelul ficatului, provocând leziuni hepatice induse de hipoxie.

Yu și colab. au urmărit timp de 3 ani 6944 de chinezi, care inițial nu prezentau NAFLD și a constatat că nivelul ridicat de hemoglobină a fost un predictor puternic pentru NAFLD [9].

Un număr de 6905 de subiecți non-obezi au fost incluși în studiul cros-secțional transversal condus de *Xu C și colab.* [10]. Evaluarea inițială a arătat că prevalența NAFLD a fost de 7,27%. Din 5562 subiecți care nu au prezentat inițial NAFLD în următorii 5 ani această patologie s-a constatat la 494 (8,88%) de pacienți incluși în studiu. Nivelul crescut de hemoglobină a fost independent asociată cu prezența și dezvoltare NAFLD.

Bai și colab. a raportat că adulții cu nivelul ridicat de hemoglobină – mai mare de 14,4 μg/dl pentru masculi și 13,2 μg/dl – pentru femei, au risc pentru dezvoltarea funcției hepatice anormale. Testarea hemoglobinei trebuie considerată ca o parte a evaluării clinice pentru pacienții cu NAFLD [11].

Constatarea majoră a studiului lui *Takemi Akahane* este faptul că nivelul ridicat al Hb este un predictor independent de NAFLD la femeile din Japonia. Autorii au constatat ca nivelul Hb a fost mai mare la subiecții cu NAFLD decât cei fără. Analiza multivariată a arătat că nivelul de Hb a corelat atât cu nivelul feritinei, cât și cu rezistența la insulină, evaluată prin HOMA, indicând o mare probabilitate că nivelul de Hb este asociat cu depozitele de fier și rezistența la insulină [12].

Într-un alt studiu populațional, nivelul ridicat de Hb a fost asociat cu o prevalență mai mare de NAFLD [13]. Sursa de Hb liberă în ser nu a fost identificată, dar probabil este rezultatul hemolizei provocate de stresul oxidativ. Pe de altă parte, *Liu și colab.* [14] au raportat că nivelul Hb a fost ridicat în NASH. Ei au sugerat ca stresul oxidativ crescut din NASH ar putea induce exprimarea Hb și suprimarea stresului oxidativ de către Hb ar putea fi un mecanism care protejează hepatocitele de leziuni oxidative.

3.2 Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor în steatoza hepatică

Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor (RDW - red blood cell distribution width) este măsurat automat și atestă variațiile dimensionale ale eritrocitelor (anizocitoză) și este efectuată de rutină ca parte a unei hemoleucograme standard.

Mai multe studii au raportat că RDW a fost asociat cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu diferite afecțiuni, inclusiv cu bolile cardiovasculare stabilite, cancer, boli respiratorii cronice, accidente vasculare cerebrale și boala celiacă [15, 16].

Kim și colab. au încercat să prezinte asocierea între RDW și gradul de fibroză în NAFLD [17]. În acest studiul retrospectiv cros-secțional, subiecții cu NAFLD au fost selectați în baza examenului ecografic abdominal și istoricul de consum de alcool dintr-un grup mare de persoane care s-au prezentat pentru un examen medical de rutină. Gradul de fibroză a fost determinat în conformitate cu sistemele de apreciere noninvazive, care a inclus scorul BARD și scorul FIB-4. Apoi a fost evaluată relația între RDW și gradul de fibroză. Rezultatele au relevat că RDW a crescut pas cu pas cu creșterea gradului de fibroză și în concluzie nivelul înalt de RDW a fost asociat cu fibroza avansată

la pacienții cu NAFLD. Limitarea principală a acestui studiu a fost absența biopsiei hepatice. Studii longitudinale prospective bazate pe biopsie ar trebui să vizeze validarea performanței diagnostice a RDW.

Unii autori sugerează că RDW ar trebui să fie un marker inflamator, în anumite condiții [18]. RDW s-a dovedit a fi asociat cu activitatea bolii în boala inflamatorie intestinală. Inflamația cronică și stresul oxidativ duce la o creștere a RDW. Citokinele proinflamatorii inhibă maturarea eritrocitelor indusă de eritropoetină. Astfel, inflamația ar putea duce la anizocitoză prin eliberarea de celule sanguine roșii imature în circulația periferică. Stresul oxidativ crește fragilitatea eritrocitelor, scade rata de maturizare și durata de viață a hematiilor.

Gülali Aktaş și colab. sugerează că creșterea RDW la pacienții cu steatoză hepatică comparativ cu martorii sănătoși, nu este surprinzătoare, deoarece steatoza hepatică este asociată cu o inflamație subclinică [19]. Acest studiu indică faptul că la pacienții cu NAFLD, comparativ cu persoane sănătoase, RDW a fost mai ridicat chiar dacă în ambele grupe nivelul de Hb a fost similar. În plus, asocierea inflamației cronice cu stresul oxidativ pot fi mecanismele directe care mediază dezvoltarea fibrozei mai avansate în NAFLD.

3.3 Hiperferitinemia „metabolică” asociată cu NAFLD

Pacienții cu NAFLD au adesea un nivel ridicat de feritină în ser. *Zelber-Sagi și colab.* [20] au demonstrat că NAFLD este o determinantă majoră a nivelului crescut de feritină serică și asocierea dintre nivelul feritinei serice și nivelul insulinei este mult mai evident la pacienții cu NAFLD decât la cei cu funcția hepatică normală. Multe studii au sugerat că nivelul feritinei serice este markerul pentru rezistența la insulină. Mai mult decât atât, creșterea nivelului feritinei serice a fost raportat ca un predictor independent de afectare hepatică (fibroză hepatică severă/NASH), la pacienții cu NAFLD dovedit prin biopsie. Celulele hepatice stelate activate au receptori specifici pentru feritină și a fost presupus că feritina acționează ca un citokin cu activitate proinflamatorie ce reglează fibrogenza prin factorul nuclear kappa B (NF-kB) – mediatorul critic al răspunsului inflamator. Probabil, coexistența steatozei cu factorii genetici și nutriționali, poate compromite capacitatea de a realiza o apărare antioxidantă eficientă, favorizând fibrogenza.

3.4 Fierul seric și supraîncărcarea cu fier în NAFLD

Supraîncărcare ușoară hepatică cu fier este frecvent asociată cu steatoza hepatică nonalcoolică (NASH), fibroză avansată și ciroză. Cu toate acestea, rolul fierului hepatic în progresia NASH rămâne controversat. În timp ce unele studii au constatat că de la 20% până la 62% dintre persoanele cu NAFLD prezintă dovezi de supraîncărcare cu fier, alte studii nu au reușit să demonstreze o astfel de relație. Asocierea frecventă dintre steatoza hepatică și supraîncărcarea cu fier este cunoscută sub numele de supraîncărcare hepatică cu fier asociată cu rezistența la insulină. Insulina stimulează sinteza feritinei și facilitează absorbția fierului, și invers, fierul reduce metabolismul și extracția hepatică a insulinei, ceea ce duce la hiperinsulinemie periferică, și poate crește stresul oxidativ celular, care inhibă acțiunile insulinei.

3.5 Sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier și NAFLD

Definiția sindromul dismetabolic de supraîncărcare

cu fier (DIOS) s-a bazat pe prezența a două sau mai multe componente ale SM, steatoză, saturația normală a transferinei și supraîncărcarea moderată hepatică cu fier (afectarea predominant sinusoidală). Patogeneza este legată de alterarea transportului fierului asociată cu steatoza, rezistență la insulină și inflamație subclinică, adesea în prezența unor factori predispozanți genetici.

DIOS este detectat în aproximativ o treime din pacienții cu NAFLD și SM. Pacienții cu DIOS au ușor exces de fier hepatic cu un patern predominant mixt sinusoidal, cu retenție de fier în macrofage și cu un defect de reciclare a fierului, care influențează istoricul natural a patologiei hepatice prin inducerea stresului oxidativ în hepatocite și activarea celulelor hepatice stelate. *Nemeth E. și colab.* au raportat că, în DIOS absorbția fierului scade și nivelul hepcidinei (hormonul ce diminuează absorbția intestinală a fierului și reciclarea lui din macrofage) este crescută comparativ cu martorii sănătoși [21]. DIOS poate facilita

progresia bolilor cardiovasculare, contribuind la recrutarea și activarea macrofagelor în cadrul leziunilor arteriale.

În concluzie, cu prevalența tot mai mare a obezității și a sindromului metabolic, diabetului zaharat și dislipidemiei în societate, vine și creșterea prevalenței bolii ficatului gras nonalcoolic. Supraîncărcarea cu fier asociată cu NAFLD poate fi una dintre piesele puzzle-ului complicat, care va ajuta la înțelegerea patogenezei și tratamentului bolii.

Descrierea recentă a situației noi, asociată cu supraîncărcarea hepatică cu fier, care pare a fi legată de boala ficatului gras nonalcoolic, deschide noi perspective cu privire la posibila legătură între excesul de fier, ateroscleroză și patologia cardiovasculară și ridică întrebări cu privire la mecanismul de încărcare parenchimatosa cu fier în prezența valorilor normale de saturație a transferinei.

Bibliografia:

1. Mainous AG 3rd, Wells BJ, Koopman RJ, Everett CJ, Gill JM. Iron, Lipids, and Risk of Cancer in the Framingham Offspring Cohort Am J Epidemiol. 2005 Jun 15;161(12):1115-22.
2. Choi, J.W., Kim, S.K. and Pai, S.H. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. Ann. Clin. Lab. Sci. 2001;31: 151-156.
3. Wu Y, Ye Q, Zheng Q, Zhang L, Zhao Y. Study of synergistic effect of free fatty acid and iron on the establishment of nonalcoholic fatty liver disease mode. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2014 Oct;48(10):904-8.
4. Yoneyama Y, Sawada H, Takeshita M, Sugita Y. The role of lipids in heme synthesis. Lipids. 1969 Sep;4(5):321-6.
5. Shug AL, Elson C, Shrago E. Effect of iron on growth, cytochromes, glycogen and fatty acids of *Tetrahymena pyriformis*. J. Nutr. 1969; 99: 379.
6. Green D E, Fleischer S. The role of lipids in mitochondrial electron transfer and oxidative phosphorylation. Biochim. Biophys. Acta 1963;70: 554.
7. Berteli E I, Castelli A, Barboresi G. Studies on the lipids of *S. cerevisiae* during the growth phases. Italian J. Biochem. 1969;18: 91.
8. Peng YM, Elson CE. Effect of Iron on Lipid Metabolism of *Tetrahymena pyriformis* 1 J. Nutr. 1971;101: 1177-1184.
9. Yu C, Xu C, Xu L, Yu J, Miao M, Li Y. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 56: 241-247, 2012.
10. Xu, C., Yu, C., Ma, H., Xu, L., Miao, M. and Li, Y. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. Am. J. Gastroenterol. 108: 1299-1304, 2013.
11. Bai CH, Wu MS, Owaga E, Cheng SY, Pan WH, Chang JS. Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults. Chin J Physiol. 2014 Oct 31;57(5):286-94. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
12. Takemi Akahane, Kennichi Fukui, Yasuyo Shirai, Hitoshi Yoshiji, Masahito Uemura, Hiroshi Fukui. High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women. Journal of GHR 2013 June 21 2(6): 623-627
13. Xu L, Xu CF, Yu CH, Miao M, Li YM. Haemoglobin and non-alcoholic fatty liver disease: further evidence from a population-based study. Gut 2009; 58: 1706-1707
14. Liu W, Baker SS, Baker RD, Nowak NJ, Zhu L. Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in nonalcoholic steatohepatitis. PLoS One 2011; 6: e24363
15. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. J Neurol Sci. 2009;277(1-2):103-8.
16. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Arch Intern Med 2009;169:588-594.
17. Kim SU, Han KH, Ahn SH. Non-invasive assessment of liver fibrosis: the gap between ideal and real. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:937-939.
18. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red Cell Distribution Width for Assessment of Activity of Inflammatory Bowel Disease. Digest Dis Sci. 2009;54(4):842-7.
19. Gülali Aktaş, Aytekin Alçelik, Buket Kın Tekçe, Haluk Şavlı, Ümmügül Üyetürk, Mevlüt Kurt, Vildan Tekelioğlu, Yusuf Yüce. Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosis. Natl J Med Res 2013; 3(3): 264-266.
20. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. J Hepatol 2007; 46: 700-707
21. Nemeth E, Ruivard M, Laine F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. J Hepatol 2009;50:1219-1225.